

Nous consacrons ce numéro du Psych'actus au Protoxyde d'azote : N₂O.

❖ De l'utilisation médicale au mésusage

Mélangé en quantité équimolaire à de l'oxygène, ce médicament est utilisé comme adjuvant de l'anesthésie générale / adjuvant de l'analgésie au bloc opératoire ou en salle de travail : **MEOPA**.

L'usage récréatif du protoxyde d'azote est apparu conjointement avec la découverte de ce dernier et de ses effets euphorisants. Des cas d'abus et de dépendance chez les patients et les professionnels ont été rapportés avec, en 2021, un nombre de cas évalués par le réseau des CEIP-A qui a été multiplié par 10 par rapport à 2019. Le protoxyde d'azote, utilisé dans l'industrie alimentaire comme gaz propulseur pour les aérosols de crème chantilly, fait l'objet d'un détournement d'utilisation avec inhalation du gaz en vue d'obtenir un effet euphorisant, « hilarant ». Cette utilisation concerne principalement des sujets jeunes (âge moyen : 22 ans dont environ 1/10 sont mineurs), dans un contexte récréatif.

Les informations sur la prévalence de la consommation de protoxyde d'azote en Europe sont limitées. Le protoxyde d'azote est la deuxième drogue la plus couramment consommée après le cannabis, sa consommation dans le groupe d'âge des 16-24 ans étant 3,5 fois supérieure à celle de l'ensemble de la population adulte (2,4 %).

Ces cartouches sont disponibles en vente libre (vente interdite aux mineurs depuis le 1^{er} juin 2021), sans limite de quantité, et notamment dans de petites épiceries ouvertes tardivement, dans lesquelles on trouve également le matériel pour réaliser l'administration (percuteur, ballon de baudruche). Le nombre de cartouches consommées par soirée peut être élevé et ceci est facilité par la commercialisation de bonbonnes pouvant contenir 500 cartouches. Certains usagers peuvent consommer jusqu'à 2000 cartouches/semaine !

Cependant, des éléments nouveaux concernant le détournement du protoxyde d'azote et ses conséquences sont décrits avec notamment une augmentation des cas graves et une diversification des conséquences cliniques : troubles de l'usage (addiction), complications neurologiques (en particulier déficits sensitivo-moteurs), complications cardiovasculaires (syndrome coronaire aigu, embolie pulmonaire, thrombose veineuse profonde).

❖ Des risques pour la santé

Risques immédiats dans l'utilisation récréative aiguë

- **Brûlures par le froid** du gaz libéré directement depuis la cartouche (lèvres, gorge - risque d'œdème pulmonaire pouvant aller jusqu'au décès, mais aussi entre les cuisses lors d'utilisation de gros conteneurs de gaz)
- **Asphyxie** liée au manque d'oxygène et troubles cardiaques induits
- **Perte de connaissance** et risque de chute
- **Perte des réflexes de la toux et de la déglutition** (risque de fausse route pouvant entraîner le décès, surtout si vomissements)
- **Troubles neurologiques** : désorientation temporo-spatiale, troubles de la vigilance, vertiges
- **Troubles psychiques** : attaque de panique
- **Surdosage avec troubles moteurs et cardiorespiratoires potentiellement létaux**

Risques en cas d'utilisation récréative chronique

- **Risques psychiques** : troubles de l'humeur, hallucinations, idées suicidaires...
- **Troubles neurologiques** : troubles de la mémoire
- **Troubles cardiovasculaires** : troubles du rythme, hypotension
- **Risques liés à un déficit en vitamine B12** : myélopathies souvent irréversibles, troubles neurologiques (neuropathie, désorientation temporo-spatiale), anémie, hyperhomocystéinémie (facteur de risque de thrombose)
- **Troubles de l'usage** (abus, dépendance) et/ou consommation quotidienne et/ou à des doses élevées (≥20 capsules ou équivalent/ occasion) dans près de 90% des cas

❖ Un peu de pharmacodynamie

Le protoxyde d'azote est dépresseur du système nerveux central avec un effet dose-dépendant. Son pouvoir analgésique s'observe à de faible concentration. Il agit en augmentant le seuil douloureux.

Le mécanisme d'action du protoxyde d'azote n'est pas totalement élucidé. Plusieurs cibles sont évoquées:

- le récepteur opioïde μ
- les récepteurs du système noradrénergique, au niveau des voies inhibitrices descendantes
- le récepteur NMDA/glutamate par une action inhibitrice sur ce récepteur « excitateur »
- le récepteur GABA-A par une action facilitatrice sur ce récepteur

Il a un effet amnésique faible et procure un très faible relâchement musculaire.

Au niveau respiratoire, on observe une augmentation du rythme avec diminution du volume courant sans hypercapnie.

Au niveau cardiaque, on observe une dépression myocardique, à prendre en compte en cas d'insuffisance ventriculaire gauche. Il peut exister une baisse modérée de la contractilité, d'où un effet mineur sur les conditions de charge ventriculaire gauche. Cette dépression circulatoire modérée est, en grande partie, compensée par l'élévation du tonus sympathique.

❖ Sur le plan pharmacocinétique

L'absorption par voie pulmonaire est très rapide. Du fait de la très grande diffusibilité et de sa faible solubilité, la concentration alvéolaire en protoxyde d'azote est atteinte en moins de cinq minutes, proche de la concentration inhalée.

Sa distribution se fait uniquement sous forme dissoute dans le sang. La concentration dans les tissus richement vascularisés, notamment le cerveau, est proche de la concentration inhalée, et est rapidement atteinte en moins de cinq minutes.

Il ne subit aucun métabolisme et est éliminé par voie pulmonaire en quelques minutes chez le sujet normalement ventilé.

❖ Données d'addictovigilance

Lorsque son usage est détourné à visée récréative, le gaz libéré, notamment à l'aide de cracker pour les cartouches, est recueilli dans un ballon avant d'être inhalé. Les effets recherchés sont divers, de l'euphorie à l'anxiolyse et à la défonce. La prise de risques associée au protoxyde d'azote a également pour conséquence des accidents de la voie publique potentiellement graves voire mortels.

Chiffres clés 2021 de la surveillance des signalements d'abus et de dépendance liés au protoxyde d'azote :

- En 2021, près de la moitié des signalements aux centres d'addictovigilance pour lesquels cette information est disponible mentionnent une consommation quotidienne (34 % en 2020).
- La moyenne d'âge des consommateurs est de 22 ans. Malgré l'interdiction de vente aux mineurs depuis juin 2021, la proportion de mineurs parmi les cas rapportés en 2021 reste importante : 11,2 % pour les cas déclarés aux centres d'addictovigilance et 16,6% pour les cas déclarés aux centres antipoison.
- Une consommation qui reste majoritairement masculine (58%) mais une augmentation du nombre de femmes a été décrite récemment.
- 80 % des cas déclarés aux centres d'addictovigilance mentionnent des complications neurologiques en 2021. 65 % des symptômes rapportés aux centres antipoison sont des atteintes neurologiques ou neuromusculaires.
- Une carence en Vitamine B12 retrouvée dans 50% des cas.

Fin 2022, les éléments qui alertent sont une augmentation du nombre de cas et de cas graves, du nombre de thromboses, une consommation de bonbonnes de tailles variables qui devient majoritaire et des consommations rapportées dans un contexte de prostitution ou précédant des agressions violentes.

❖ Données de pharmacovigilance

Dans la base nationale de pharmacovigilance (janvier 2023) : 635 effets indésirables ont été notifiés en lien avec le protoxyde d'azote, dont 232 concernant des affections psychiatriques (36 %) et 365 concernant des effets indésirables neurologiques (56%).

Le nombre de cas d'atteintes diagnostiquées comme centrales (médullaires) ou périphériques (neuropathies) a triplé entre 2020 et 2021. Les conséquences sont notamment des déficits sensitivo-moteurs (troubles de la sensibilité, de la marche et de la force, incontinence) chez des sujets jeunes avec nécessité d'une rééducation longue et difficile. En l'absence de repérage et de prise en charge précoce et adaptée, elles sont à l'origine de séquelles et potentiellement de handicap irréversible.

- **80 % des cas déclarés aux centres d'addictovigilance mentionnent des complications neurologiques en 2021.**
- **65 % des symptômes rapportés aux centres antipoison sont des atteintes neurologiques ou neuromusculaires en 2021.**

Dans la base mondiale de pharmacovigilance (Vigibase) répertoriant plus de 22 millions de notifications d'effets indésirables et couvrant 95% de la population mondiale, 1385 cas déclarés dont 445 notifications d'affections du système nerveux et 277 notifications d'affections psychiatriques (données CRPV Toulouse – janvier 2023) ont été retrouvés.

❖ Ressources documentaires

- *Bulletin de l'Association des Centres d'Addictovigilance - juin 2022, 2019, décembre 2022 et janvier 2023*
- *Thèse d'exercice Adrien Jean, soutenue le 24/05/2022 sur « Usage et mésusage du protoxyde d'azote »*
- *Garakani A - Neurologic, psychiatric, and other medical manifestations of nitrous oxide abuse A systematic review of the case literature - Am J Addict*
- *Rapport ANSM - Données 2018- 2019*
- *<https://ansm.sante.fr/actualites/intoxication-au-protoxyde-dazote-lansm-publie-un-document-daide-au-diagnostic-et-a-la-prise-en-charge-pour-les-professionnels-de-sante>*
- *« Usage récréatif du protoxyde d'azote en Europe : situation, risques, réponses » publié par l'European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction » (21/11/2022)*

